

KOREAN PATENT ABSTRACT (KR)

Patent Laid-Open Gazette

(51) IPC Code: A61K 38/13

(11) Publication No.: P1998-0008239

(43) Publication Date: 30 April 1998

(21) Application No.: 10-1996-0030726

(22) Application Date: 26 July 1996

(71) Applicant: Chong Kun Dang Inc., Chung-whan Kim
410, Sindorim-dong, Guro-gu, Seoul (Zip code: 152-070)

(72) Inventor: Chung-woo Kim
Hee-chong Shin
Su-kun Yang

(54) Title of the Invention: Cyclosporine-containing pharmaceutical composition

Abstract:

Provided is a pharmaceutical composition containing cyclosporine as an active component. The cyclosporine-containing pharmaceutical composition comprises: cyclosporine; a oil component; a hydrophilic co-surfactant such as cyclic methylethylene carbonate, poloxamer 124, or the mixture of these; and a surfactant. The composition dissolves in an outer phase, such as water, an artificial gastric, and a serous fluid, and independently forms emulsion in bland conditions for stirring. Ultimately, by controlling the composition ratio of respective components, the diameter of a particle of the inner phase of the emulsion can be less than 100 nm. The composition can be formulated in a hard capsule which is sealed by gelatine bonding oral liquid drug, collyrium, hard capsule drug, and linking portion. The composition comprising as the hydrophilic co-surfactant methylethylene carbonate, poloxamer 124, or the mixture of these is better than a conventional composition comprising as the hydrophilic co-surfactant ethanol, transcutool, propyleneglycole, glycopurol, dimethylisoborbid, or the like in that, when they are formulated in hard capsules, the outer shape of the capsule due to penetration of a solvent through the gelatine film is not changed, the formation of precipitation of the drug due to the change of the amount of the solvent is suppressed, manufacturing costs are decreased, solvent poisoning due to long-term administration, or the like.

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. A61K 38/13	(11) 공개번호 (43) 공개일자	특1998-0008239 1998년04월30일
(21) 출원번호	특1996-0030726	
(22) 출원일자	1996년07월26일	
(71) 출원인	주식회사 종근당, 김충환 대한민국 서울특별시 구로구 신도림동 410 (우:152-070)	
(72) 발명자	김정우 대한민국 서울특별시 강서구 화곡1동 925-7 (우:157-011) 신희종 대한민국 경기도 부천시 원미구 중2동 연화마을 1404-101 (우:420-022) 양수근 대한민국 서울특별시 동작구 흑석1동 256-27 선연빌라 3동 102호 (우:156-071)	
(74) 대리인	최규팔 김석중	
(77) 심사청구	없음	
(54) 출원명	사이클로스포린-함유 약학적 조성물	

요약

본 발명은 활성성분으로 사이클로스포린을 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 조성물은 그 구성성분으로서 사이클로스포린, 오일성분, 친수성 공계면활성제로 사이클릭메틸에틸렌카보네이트(cyclic methylethylene carbonate) 또는 폴록사머(Poloxamer) 124 또는 이 두성분의 혼합물, 및 계면활성제를 포함하며; 물이나 인공위액과 장액 등의 외상에 녹아 온화한 교반조건하에서도 스스로 에멀전을 형성할 수 있어 각 구성성분의 조성비를 적절히 조절함에 따라 최종적으로 형성된 에멀전의 내상의 입자경을 100nm 이하까지도 용이하게 조절할 수 있다는 특징을 가지고 있다. 본 발명의 조성물은 경구용 액제, 점안액, 연질캡셀제 및 점합부를 젤라틴 벤딩으로 봉합한 경질캡셀제로 제형화할 수 있다. 친수성 공계면활성제로 사이클릭메틸에틸렌카보네이트 또는 폴록사머 124 또는 이들의 혼합물을 사용한 본 발명의 조성물은 연질캡셀제로 제형화 하는 경우에 선행기술에서 친수성 공계면활성제로 에탄올, 트랜스큐틀, 프로필렌글리콜, 글리코퓨를, 디에틸이소소르비드 등을 사용하여 제조한 연질캡셀제에 비해 용제의 젤라틴 막투과에 의해 야기되는 캡셀의 외형 변화나 용제의 함량변화로 인한 약물의 침전형성 억제, 제조원가 절감에 의한 경제적 효과, 장기간 투여에 따라 올 수 있는 용제의 독성 문제 등에서 뛰어난 이점을 제공하는 것을 특징으로 하고 있다.

대표도

도4

명세서

[발명의 명칭]

사이클로스포린-함유 약학적 조성물

[도면의 간단한 설명]

도1은 실험예 1에 따라 미네랄 오일을 충전하여 3 개월 동안 보관한 후의 연질젤라틴 캡셀 피막의 DSC 및 DDSC 그래프이다.

도2는 실험예 1에 따라 프로필렌글리콜을 충전하여 3 개월 동안 보관한 후의 연질젤라틴 캡셀 피막의 DSC 및 DDSC 그래프이다.

도3은 실험예 1에 따라 사이클릭메틸에틸렌카보네이트를 충전하여 3 개월 동안 보관한 후의 연질젤라틴 캡셀 피막의 DSC 및 DDSC 그래프이다.

도4는 실험예 5에 따라 측정된 것으로, 시판되는 사이클로스포린 제제(Sandimmun Neoral: 대조제제)와 본 발명에 따라 제조한 사이클로스포린-함유 약학적 조성물(시험제제)를 인체에 투여한 후에 전혈중의 사이클로스포린의 농도를 비교하여 나타낸 그래프이다(●-●: 시험제제 투여후의 전혈중의 사이클로스포린의 농도, ■-■: 대조제제 투여후의 전혈중의 사이클로스포린의 농도).

[발명의 상세한 설명]

[발명의 목적]

본 발명은 활성물질로 사이클로스포린을 함유한 약학적 조성물에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 사이클로스포린, 오일성분, 사이클릭메틸에틸렌카보네이트(cyclic methylethylene carbonate) 또는 폴록사머(Poloxamer) 124 또는 이 두성분의 혼합물로 구성된 친수성 공계면활성제, 및 계면활성제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 물이나 인공위액과 장액 등의 외상에 녹아 온화한 교반조건하에서도 스스로 에멀전을 형성할 수 있어 각 구성성분의 조성비를 적절히 조절함에 따라 최종적으로 형성된 에멀전의 내상의 입자경을 100 nm 이하까지도 용이하게 조절할 수 있다는 특징을 가지고 있다.

[발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술]

사이클로스포린은 11 개의 아미노산으로 이루어진 고분자 펩타이드 약물(분자량 1202)로서 T-세포의 성장과 분화를 억제함으로써 강력한 면역억제 활성을 나타내는 약물이다. 이 약물은 임상적으로 신장, 간, 심장, 골수, 체장, 피부, 각막 등의 장기 및 조직의 이식후에 피이식자에게서 일어나는 면역거부반응을 억제하기 위한 목적으로 사용되며, 부가적으로는 자가면역반응억제, 특히 류마티스성 관절염과 같은 염증성 질환에 적용되어 왔다.

사이클로스포린은 11 개의 아미노산중 7 개의 아미노산이 N-메틸화된 형태로 존재하는 특이한 구조를 가지고 있으며 환상의 대칭형구조로 극성이 매우 작아 물에 거의 녹지 않는 난용성약물(0.04mg/ml H₂O, 25℃)이다. 이러한 약물의 난용성 때문에 생체내이용을 또한 대단히 낮아 약 30% 이내로 보고되고 있다. 또한 이러한 난용성 약물의 흡수량은 환자의 담즙분비량과 지질 섭취량 등에 매우 큰 영향을 받게 되는데 사이클로스포린의 경우도 개인간의 격차가 약 5-50% 정도로 매우 큰 것으로 보고되고 있다.

사이클로스포린은 투여시에 전체 흡수량의 10-27% 가 간에서 최초 통과효과를 받으며 분포반감기는 0.7-1.7 시간, 소실반감기는 6.2-23.9 시간으로서 이런 약물속도론적 파라메타들은 담즙산 배설정도, 이식수술환자의 상태와 이식장기의 종류 등에 따라 개체마다 큰 차이를 보이고 있다. 또한 사이클로스포린은 치료계수(therapeutic index)가 매우 낮은 약물로서 가장 흔한 부작용으로 신독성이 알려져 있다. 즉, 사이클로스포린은 용량의존적으로 사구체 여과율이 감소하고, 근위세뇨관 재흡수가 증가하는 등의 신부작용을 나타내며, 만성독성으로 비가역적인 신세포의 소실을 보여 심각한 신독성을 일으켜 미국에서는 환자에 대해 주기적인 약물혈중농도체크(TDM: therapeutic drug monitoring)를 실시하여야 하는 약물군에 속해 있는 약물이다.

이러한 사이클로스포린의 특이한 물성, 즉 난용성과 낮은 생체내이용율, 개인간 흡수율의 격차, 큰 투여단위와 좁은 치료계수, 용량의존적으로 나타나는 부작용, 투약대상이 되는 환자가 간이나 신장 등 주된 소실장기가 이식된 상태일 수 있다는 점등에서 일정한 혈중농도 유지를 통한 효과적인 약효발현과 부작용 억제, 즉 이식환자의 생명유지를 위한 약물 투여계획 수립에 매우 큰 난점으로 작용하고 있다. 따라서, 상기한 바와 같은 사이클로스포린의 여러 가지 문제점들을 개선하여 치료계수를 높이기 위한 여러 제형적 연구들이 진행되고 있다. 이러한 제형적 연구는 주로 사이클로스포린을 가용화시킬 수 있는 수단을 찾는 데 중점을 두고 진행되어 왔는데, 이러한 수단의 대표적인 예는 리포솜이나 마이크로스피어, 일반 식물유와 계면활성제의 혼합용제, 흡착에 의한 분말 조성물, 포접 복합체나 고형 분산체 등 여러 형태가 있다.

사이클로스포린을 주약으로 한 경구용 제제로는 액제와 연질캡셀제가 시판되고 있으며, 최근에는 마이크로에멀전 농축액 형태의 조성물을 연질캡셀화한 제형이 시판되고 있다.

마이크로에멀전은 1943년 제이.에치. 슐만(J.H. Schulman)에 의해 최초로 소개되어 주로 향장품과 난용성 약물의 약물 운송체로 연구되어 왔다.

통상의 마이크로에멀전이란 계면활성제에 의해 형성된 두종류 이상의 비혼화성계로 이루어진 열역학적으로 안정하고 광학적으로 투명한 제제로서, 열역학적으로 안정하여 경시변화가 적으며 매우 작은 계면장력과 입자크기로 높은 흡수나 침투능력을 가진다는 장점을 가지고 있다. 그러나 마이크로에멀전의 형성에는 일반적인 에멀전보다 많은 양의 계면활성제가 필요하며 이로 인해 장기간 투여나 적용이 필요한 경우 각 성분 에 의한 점막 자극성을 고려하여야 한다. 따라서, 의약품 제제의 경우에는 실제로 두발제품이나 세정제 등 단기간 동안 피부에 적용하는 제제의 분야에서만 마이크로에멀전이 활용되어 왔다.

미합중국 특허 제 818,965 호에 따른 최적의 유중수형 마이크로에멀전의 제조방법에 의하면, 먼저 1차 계면활성제와 이보다 더 친수성인 2차 계면활성제를 선택하고 1차 계면활성제와 오일을 2차 계면활성제가 녹아 있는 외상에 가하여서 제조하는 경우에 좀 더 안정하고 다양한 조건 하에서도 마이크로에멀전의 형성이 뛰어난 투명한 마이크로에멀전을 얻을 수 있다고 기술하고 있다. 또한 저비점의 하이드로카본류와 같은 친수성 공계면활성제로 난용성 약물을 용해시키고, 이 용액과 오일 및 계면활성제를 혼합하여 만든 오일 용액을 외상에 가해서 마이크로에멀전을 형성시키는 이른바 마이크로에멀전의 초유제 형태도 제시되었다.

[발명이 이루고자 하는 기술적 과제]

난용성 약물인 사이클로스포린의 경우에는, 미합중국특허 제 4,388,307 호에 오일과 계면활성제 및 친수성 용제로 에탄올을 이용하여 제조한 경구용 액체 제형이 기술되어 있다. 이 제형은 마이크로에멀전 농축액 형태의 제제로 최종적으로 물에 희석하여 용시 조절하여 복용하여야 하므로 환자의 복용순응도가 떨어지며 정확한 투여용량을 조절하기 어려웠을 뿐 아니라 휴대가 불편하여 평생을 투약하여야 하는 환자에게 실제 적용하기는 불가능하였다.

이러한 복용상의 단점을 개선하기 위하여 마이크로에멀전 농축액 형태의 제형을 연질캡셀화한 새로운 제형이 개발되었다. 그러나 친수성 성분으로 에탄올을 함유하는 사이클로스포린 연질캡셀제의 경우에는 사이클로스포린을 충분히 가용화시키기 위하여 에탄올을 다량 함유하여야 하고, 이 에탄올은 상온에서도 캡셀제의 젤라틴 피막을 투과하여 휘발하여 경시적으로 에탄올의 함량이 저하하게 된다. 그 결과, 저온에서 보관하거나 장기간 동안 상온에서 보관시에는 사이클로스포린이 결정으로 석출하게 된다. 즉 에탄올의 함량변화로 인한 조성비의 변화와 결정석출로 인해 투여환자에게서 생체내이용율의 변화를 가져오게 되어 신뢰성있는 동일한 치료효과를 얻을 수 없게 된다. 이에 따라 유통기간중에 연질캡셀제로부터 저비점의 에탄올이 휘발하는 것을 방지하기 위한 방법으로 알루미늄 박발포고 포장과 같은 특수포장을 하는데 이러한 포장을 하더라도 휘발에 의한 경시적 에탄올 함량변화를 완전히 억제하기는 불가능하여 결국 생체내이용율의 변화를 가져오게 되고, 이러한 특수포장은 제조원가 및 약가상승의 요인이기도 하다.

친수성 공계면활성제로 에탄올을 사용할 때의 상기 언급한 바와 같은 단점을 개선하기 위해서 비-에탄올 성분을 친수성 공계면활성제로 사용하는 방법이 또한 제안되었다. 미합중국 특허 제 5,342,625 호에 따르면 에탄올을 사용하는 제제의 상기 언급한 바와 같은 단점을 개선한 마이크로에멀전 농축액 형태의 조성물로 이를 연질캡셀화한 제형을 기술하였다. 이 특허에 따르면 친수성 공계면활성화제로 저분자량의 모노- 또는 폴리-옥시-알칸디올의 약제학적으로 허용되는 C₁₋₅

알킬 또는 테트라하이드로푸르푸릴 디- 또는 트리-부분-에테르, 예를들면 디메틸렌글리콜 모노에틸에테르[예: 트랜스큐톨(Transcutol)] 또는 테트라하이드로푸르푸릴알콜 폴리메틸렌글리콜에테르[예: 글리코퓨롤(Glycofurol)] 또는 1,2-프로필렌글리콜을 친수성 성분으로 사용하며, 이에 대한 친수성 보조용제로 에탄올을 사용하는 마이크로에멀전 농축액 형태의 약제학적 조성물이 기술되어 있다. 그러나, 이러한 친수성 공계면활성제들은 모두 그의 구조내에 알콜기(-OH)를 포함하는 글리콜류로서, 이와 같은 -OH 함유 글리콜들은 흡습성이 강하여 공기중의 수분을 흡수할 뿐 아니라 젤라틴 피막에 대한 막투과성이 높아 연질캡셀제로 제형화하는 데는 문제가 있다. 특히 연질캡셀의 제조시, 성형과 건조과정에서 캡셀피막에 존재하는 수분이 흡습성 용제량의 20% 까지도 캡셀 충전물로 흡수되어 조성비의 변화가 일어나며 건조과정에서 다시 조성물의 구성성분과 함께 젤라틴 피막으로 분배되어 외피를 통해 휘발하게 된다. 이로 인해 초기에 성분 조성비가 크게 바뀌게 되며 또한 이러한 과정에서 성상의 변화를 일으켜 생산수율 또한 크게 떨어지는 문제점을 안고 있다.

특히 프로필렌글리콜이나 글리세린과 같이 젤라틴의 가스제로 사용되는 용제의 경우에는 젤라틴 피막에 대한 연화작용이 있어 이를 용제로 사용하는 경우 열과 수분에 대한 젤라틴 캡셀의 외형상 안정성이 크게 떨어지는 제형상의 문제점을 수반한다. 이로 인해서 프로필렌글리콜의 경우는 주용제로서의 사용이 극히 제약되어지는데, 일반적으로 충전물의 5% 정도까지, 많게는 젤라틴 피막의 경화작용이 있는 물질과 함께 사용하여 10% 정도까지 사용이 가능하며, 그 이상의 경우는 젤라틴 피막의 외형상 안정성이 크게 떨어지게 된다.

이러한 단점을 개선하기 위한 방법으로, 대한민국 특허원 제 94-13945 호에서는 친수성 공계면활성제, 즉 공계면활성제로 디메틸이소소르비드를 사용한 사이클로스포린 연질캡셀 조성물(상품명: Neoplanta)이 기술되어 있다. 이 특허에 의하면 디메틸이소소르비드를 친수성 용매로 사용할 경우 선행기술에서 사용된 친수성 공계면활성제에 비해 연질캡셀에 대한 막투과성이 거의 없어서 연질캡셀에 대한 외형이나 내용물의 함량변화가 없다는 이점을 제공한다고 서술하고 있다.

디메틸이소소르비드는 상품명이 아라솔브(Arlasolve)로 시판되며 화학명이 1,4:3,6-디안하이드로-2,5-디메틸-D-글루시톨인 화합물로 통상 경피흡수촉진제로서 사용되어 약학적 외용연고나 로션제 등의 향장품 등에 그 사용이 국한되어온 용제이다.

상기 언급한 바와 같이, 통상의 마이크로에멀전 조성물은 일반 에멀전에 비해 많은 양의 계면활성화제를 필요로 하며, 사이클로스포린과 같이 조직이나 기관의 이식 후에 평생을 투약하여야 하는 약물의 경우는 약물 자체의 독성 뿐 아니라 제형의 제조에 사용되는 용제 및 계면활성화제 등 각 첨가제의 장기 투여에 의한 독성 또한 고려해야 할 사항이다. 선행기술에서 사이클로스포린의 제형화에 이용되었던 각 계면활성제 성분들의 원취에 대한 급성독성치인 LD₅₀ 치를 살펴보면 디메틸이소소르비드의 경우 LD₅₀ (랫트, 경구)이 5.63ml/kg, 크레모포어 RH40의 경우는 LD₅₀ (랫트, 경구)이 > 16g/kg, 글리코퓨롤의 LD₅₀ (마우스, 정맥내주사)은 3.5ml/kg, 프로필렌글리콜의 LD₅₀ (랫트, 경구)은 21-33.7g/kg 이며, 상대적으로 이미 독성이 잘 알려져 있는 유기용제의 경우 아세토니트릴의 LD₅₀ (랫트, 경구)은 3.8g/kg, 아세톤의 LD₅₀ (랫트, 경구)은 10.7ml/kg, 톨루엔의 LD₅₀ (랫트, 경구)은 7.53g/kg, 이소프로판올의 LD₅₀ (랫트, 경구)은 5.8g/kg, 부탄올의 LD₅₀ (랫트, 경구)은 4.36g/kg 이며, 본 발명에서 사용되는 용제인 사이클릭메틸에틸렌카보네이트는 LD₅₀ (랫트, 경구)이 29g/kg 이다. 이러한 LD₅₀ 치로 비교하여 볼 때 상대적으로 디메틸이소소르비드의 독성은 일반 유기용제의 수준으로 장기적인 경구적용에 문제점이 있을 것으로 예상된다. 더욱이 특허에 의하면 사이클로스포린의 충분한 가용화를 위하여 디메틸이소소르비드를 사이클로스포린에 대해 중량비로 4 배까지 사용하고 있다. 이는 약물을 이식환자의 평생에 걸쳐 투약하여야 한다는 면에서 심각하게 고려해야 할 사항이다.

디메틸이소소르비드를 사용한 사이클로스포린 연질캡셀 조성물의 경우, 기존의 기술에 따르는 산디문 네오랄(Sandimmun Neoral)과 동등한 충분한 약물 흡수 및 제제중의 약물의 침전방지를 위한 충분한 가용화효과를 얻기 위해서는 주약에 대한 용제의 비가 상대적으로 많아야 한다는 단점을 가지고 있다. 이는 단위투여량의 증가, 즉 복용단위의 증가를 의미하는데 사이클로스포린 단위중량당 4 배까지의 친수성 공계면활성제, 즉 디메틸이소소르비드를 사용하고 있으며 이에 따라 복용단위가 증가하여 사이클로스포린 100mg 캡셀인 네오플란타의 경우 복용단위의 총량이 약 1270mg 으로 기존의 기술에 따르는 제형(산디문 네오랄)에 비해 단위복용량이 약 1.2 배까지 증가하는 복용상의 단점을 가지고 있다.

또한 디메틸이소소르비드의 경우 선행기술의 용제에 비해 20 내지 30 배까지 원료의 원가가 높아 이로 인한 제조원가 및 약가상승이 지적되고 있다.

이에 본 발명자들은 상기한 바와 같은 선행기술의 여러가지 제형상의 단점을 보완하여 사이클로스포린 함유 조성물로서 연질캡셀의 제형화에도 적합하고 보다 적은 독성과 복용단위로 신뢰성 있는 약물 투약계획을 수립하기 위하여 여러 가지의 친수성 공계면활성제 및 오일, 계면활성제를 사용하여 사이클로스포린을 제제화시켜 그의 안정성 및 생체내이용을 등을 검토하여 보았다. 그 결과, 사이클로스포린을 함유하는 조성물에서 친수성 공계면활성제로 약제학적으로 허용되는 용매인 사이클릭메틸에틸렌카보네이트와 상온에서 액상을 나타내는 계면활성제인 폴록사머 124 를 사용하는 경우에 상기한 바와 같은 목적을 달성하고 선행기술이 가지는 여러 가지 단점이 개선될 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[발명의 구성 및 작용]

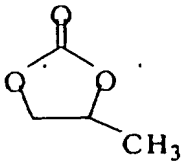
따라서, 본 발명은 사이클로스포린, 친수성 공계면활성제로서 사이클릭메틸에틸렌카보네이트 또는 폴록사머 124 또는 이들의 혼합물, 오일 성분 및 계면활성제를 함유함을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물로서, 최종적으로 연질캡셀제로 제형화하였을 경우 선행기술에 따르는 상기 언급한 여러 문제점을 개선한 조성물에 관한 것이다.

더욱 구체적으로, 본 발명은 (1) 활성성분으로서 사이클로스포린, (2) 친수성 공계면활성제로서 사이클릭메틸에틸렌카보네이트 또는 폴록사머 124 또는 이들의 혼합물, (3) 오일성분으로서 식물성 오일 및 식물성 오일의 지방산 성분의 부가반응 생성물로 구성된 그룹중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 오일의 혼합물, 및 (4) 계면활성제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따르는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물에서 첫 번째 필수성분인 활성성분으로 사용되는 물질은 사이클로스포린이다. 사이클로스포린은 11 개의 아미노산으로 이루어진 약리학적으로 유용한 면역억제작용을 가지고 있는 환상의 펩타이드성 약물로서 본 발명에 따르는 사이클로스포린에는 그 구성 아미노산 잔기의 구조에 따라 사이클로스포린 A, B, C, D 및 G 등이 있으나, 실제로 약리학적 활성과 임상적 사용에 가장 잘 밝혀져 있는 사이클로스포린 A 가 가장 바람직하게 사용된다.

본 발명의 조성물의 두 번째 필수성분은 친수성 공계면활성제이다. 본 발명의 사이클로스포린 함유 약학적 조성물에서 친수성 공계면활성제로 사용되는 것은 사이클릭메틸에틸렌카보네이트 또는 폴록사머 124 또는 이들의 혼합물이다.

본 발명에서 사용되는 공계면활성제 성분중의 하나인 사이클릭메틸에틸렌카보네이트는 무색의 투명한 액체로서 (±)-4-메틸-1,3-디옥솔란-2-온의 화학명을 가지고 있으며 약학적으로 경구용과 국소적용제제의 용제로서 사용되어 왔고, 그의 구조는 다음 화학식 1 로 표시된다.



(1)

사이클릭메틸에틸렌카보네이트는 특히 경질 젤라틴 캡셀제에서 불휘발성의 안정한 액체담체로서 사용되는 성분으로서 비점이 242℃로 상온에서 보관시에나 연질캡셀 제조시의 고온조건에서도 휘발하지 않아 보관과 제조과정에서 제제의 안정성을 확보할 수 있는 성분이다. 또한 사이클릭메틸에틸렌카보네이트는 그의 구조중에 하이드록시(-OH) 그룹을 함유하지 않아 글리콜류와 같은 심각한 인습성이 문제되지 않으며, 젤라틴 피막에 대한 막투과성이 없는 용제이다. 뿐만 아니라 난용성 약물에 대한 용해성이 우수하여 사이클로스포린에 적용하기 용이한 용제이며 선행기술에서 사이클로스포린의 제형화를 위해 사용되어오던 용제와 비교하여 용제의 점성이 상대적으로 낮아[프로필렌글리콜(58.1cP, 20℃), 글리코퓨롤(8-18cP, 20℃), 디에틸이소소르비드(5cP, 25℃), 사이클릭메틸에틸렌카보네이트(2.5cP, 25℃)] 캡셀제의 제조공정이나 제제의 보관시의 안정성면에서 훨씬 뛰어난 용제로 사용이 가능하다.

본 발명의 조성물에서 친수성 공계면활성제로 사용할 수 있는 또 다른 성분으로는 상온에서 액상을 나타내는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머로서 폴록사머(Poloxamer) 124를 사용할 수 있다. 폴록사머류는 분자량 2000 내지 18000까지의 친수성 고분자 계면활성제로서 약물의 가용화제, 기질 에멀전, 연고기제, 정제의 결합제나 코팅제, 겔제 등으로 사용될 수 있다. 이러한 폴록사머류중에서 본 발명에서 사용될 수 있는 것은 상온에서 액상을 나타내는 분자량 2090-2360의 폴록사머 124이다. 폴록사머는 그 계열에 따라 조금은 다른 특성을 가지고 있으나 증발시작점은 260℃로 온도에 대해 안정하며, 폴록사머 124의 경우 프로필렌글리콜이나 크실렌 등의 유기용제에 잘 녹는다. 또한 선행기술에서 사이클로스포린의 제형화에 사용되는 다른 용제와 비교하여 볼 때 인습성이 없는 물질로 젤라틴 막의 용해나 투과, 증발에 따르는 조성비의 변화 등이 전혀 없는 물질이다.

본 발명에서 공계면활성제로는 사이클릭메틸에틸렌카보네이트와 폴록사머 124를 각각 단독으로 사용할 수도 있으나, 바람직하게는 이들 두성분을 일정 비율로 혼합하여 사용할 수 있다. 본 발명에서 친수성 공계면활성제로서 사이클릭메틸에틸렌카보네이트와 폴록사머 124를 혼합하여 사용하는 경우에, 이들은 바람직하게는 사이클릭메틸에틸렌카보네이트:폴록사머=1:0.1-5, 더욱 바람직하게는 1:0.1-3, 특히 바람직하게는 1:0.1-1의 비율로 혼합하여 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 사이클로스포린 함유 약학적 조성물에서 사이클로스포린에 대한 친수성 공계면활성제의 조성비는 중량기준으로 바람직하게는 1:0.5-5, 더욱 바람직하게는 1:1-3으로 하는 것이 적합하다.

본 발명에 따라 사이클릭메틸에틸렌카보네이트 또는 폴록사머 124 또는 이들의 혼합물을 사이클로스포린 함유 제제의 친수성 공계면활성제로 선택함으로써 사이클로스포린에 대한 충분한 가용화 효과가 제공될 수 있을 뿐 아니라 용제의 젤라틴 막투과에 따라 야기되는 캡셀의 외형 변화나 용제의 함량 변화로 인한 약물의 침전 형성 문제, 제조원이 절감에 의한 경제적 효과, 장기간 투여에 따라 올 수 있는 용제의 독성 문제 등을 해결한다는 잇점이 제공된다.

본 발명의 조성물에 함유되는 세 번째 필수성분은 오일성분이다. 본 발명의 조성물에서 오일성분으로는 식물성 오일 또는 식물성 오일의 지방산 성분의 부가반응생성물, 예를들면 저급, 중급 또는 고급 지방산의 모노-, 디- 또는 트리-글리세라이드 또는 이들의 혼합물이 사용된다.

본 발명에서 식물성 오일로는 예를들면 옥수수 오일, 유리 지치오일, 참깨 오일, 앵초 오일, 땅콩 오일, 올리브 오일 등의 식물유를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 정제된 형태로 사용하는 것이 좋다. 정제 오일은 높은 순도와 더불어 낮은 불순물 함량을 가지고 있으며, 정제과정에 따라 고급 불포화 지방산의 함량을 조절할 수 있기 때문에 약제학적 분야에서 당뇨성 신경질환, 류마티스성 관절염 등의 소모성 질환에 사용되는 정맥주사용 영양수액제, 즉 고순도 지질 수액제에서 주로 이용되어 왔고 각종 정맥주사용 용제나 불안정한 약물에 대해 안정한 기제로 이용되어 왔다. 정제 오일은 일반 오일의 정제과정 이외에 크로마토그래피법에 의한 정제과정을 거친 것으로 일반 오일보다 투명한 성상을 가지며 오일내에 존재하는 알데히드류, 알콜류, 케톤류와 같은 산화물질을 제거하여 산화에 대한 안정성을 높였으며 극성물질과 수분함량을 크게 줄임으로서 약물에 대한 가용화 능력이 일반 오일에 비해서 뛰어난 오일이다. 정제되어 시판되는 오일은 일반적으로 과산화가가 최대 0.5 이하이며, 아니 시딘가가 0.2-0.5, 산가가 최대 0.1-1.0 이하로 각 식물유에 따라 불포화 지방산의 함량이 높은 오일을 선택하여 사용할 수 있다. 본 발명에 따라 특히 바람직하게 사용되는 식물성 오일로는 크로센탈[Crossential; Croda Co.]이라는 상품명으로 시판되는 농축 유리지치 오일(concentrated borage oil)로 감마 리노레닌산의 함량을 최소 50%까지 증량한 형태의 오일이다.

본 발명의 조성물에서 오일성분으로는 또한 식물성 오일의 지방산 성분의 부가반응 생성물, 예를들면 저급, 중급 또는 고급 지방산의 모노-, 디- 또는 트리-글리세라이드가 사용될 수 있다. 이러한 오일중에서 바람직하게 사용될 수 있는 오일의 대표적인 예로는 MCT(medium chain triglyceride) 오일, 글리세릴 모노올레이트 또는 에틸리놀레이트가 언급될 수 있다. 특히 MCT 오일은 중급지방산의 트리글리세라이드 형태의 오일로 일반 식물성 오일보다 많은 이점을 제공한다. 즉 MCT 오일은 산화에 대한 낮은 감수성, 식물성 오일의 밀도보다 높고 물의 밀도에 가까운 0.94-0.95의 밀도를 보유하여 유제의 형성시 일반 유제보다 더욱 안정한 유제를 얻을 수 있다. 또한 식물성 오일보다 소수성이 낮아 약물의 가용화 능력이 일반 오일보다 더욱 뛰어나 동일한 조건에서 조성물의 점도를 크게 증가시키지 않은 채 더욱 높은 약물농도를 얻을 수 있다. 이는 사이클로스포린과 같이 투여용량이 커서 캐리어에 대한 약물농도가 10% 정도로 높으며 동시에 매우 극성이 낮아 난용성인 약물에 적용하기에 매우 적절한 오일이라고 할 수 있다. 이러한 중급지방산의 트리글리세라이드 형태의 오일로 카프릴산/카프릭 트리글리세라이드[상품명:세폴(Sefol) 880]이 있다.

본 발명의 조성물에서 오일성분으로는 상기 예시된 오일들중의 어느 하나의 오일을 단독으로 사용하거나, 둘 이상의 오일성분을 혼합하여 사용할 수 있다. 또한 상기의 오일성분에는 필요에 따라 사이클로스포린의 흡수를 조절할 목적으로 올레인산 또는 리놀레닌산과 같은 고급 불포화 지방산을 적량 첨가하는 것이 바람직할 수도 있다. 이러한 지방산 성분을 오일에 첨가함으로써 사이클로스포린의 약물 흡수를 증진시킬 수 있으며 보다 재현성과 예측가능성을 가진 약물흡수 패턴을 얻을 수 있다.

본 발명에 따른 사이클로스포린 함유 약학적 조성물에서 사이클로스포린에 대한 오일성분의 조성비는 중량기준으로 바람직하게는 1:1-5, 더욱 바람직하게는 1:2-4로 하는 것이 적합하다.

본 발명에 따르는 사이클로스포린-함유 약학 조성물에서 네 번째 필수성분은 계면활성제이다. 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 계면활성제는 약학적으로 허용되며 오일성분 및 친수성 공계면활성제 성분과 혼합하여 외상중에서 온화한 교반조건하에서도 에멀전의 형성이 가능하며 그 성분비를 조절함에 따라 내상의 입자를 100nm 이하까지도 조절이 가능한 약학적으로 허용되는 계면활성제이면 어느 것이나를 사용할 수 있다. 이러한 목적하에서 바람직하게 사용될 수 있는 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 글리콜화 천연 또는 수소화 식물성 오일류, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체류, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르류, 폴리에틸렌글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르류, 천연 식물성 오일 트리글리세라이드와 폴리알킬렌폴리올의 에스테르기 전달반응 생성물류, 나트륨라우릴설페이트, 담즙산류와 그의 염류이다. 이들 계면활성제들은 HLB(Hydrophilic-Lipophilic Balance)값이 10 이상인 것이 바람직하다. 특히 본 발명의 조성물에서 바람직하게 사용될 수 있는 계면활성제로는 상품명 솔루톨(Solutol; BASF)로 시판되는 폴리에틸렌글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르류, 상품명 루트롤(Lutrol; BASF)로 시판되는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체류, 상품명 트윈(Twin; Lippo Chem.)으로 시판되는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류, 상품명 크레모포어(Cremophor; BASF)로 시판되고 있는 피마자유와 에틸렌옥사이드의 반응생성물, 상품명 라브라필(Labrafil, Etablissement Gattefosse)로 시판되고 있는 천연 식물성 오일 트리글리세라이드와 폴리알킬렌폴리올의 에스테르화 반응생성물, 나트륨라우릴설페이트 등이 있다.

본 발명에 따른 사이클로스포린 함유 약학적 조성물에서 사이클로스포린에 대한 계면활성제의 조성비는 중량기준으로 바람직하게는 1:1-10, 더욱 바람직하게는 1:2-7로 하는 것이 적합하다.

상기에서 언급한 바와 같이 본 발명의 조성물에서는 친수성 공계면활성제로서 계면활성작용이 있는 폴록사머 124를 사용한다. 그런데, 마이크로에멀전은 상술한 바와 같이 1차 계면활성제와 이보다 약간 친수성을 가진 2차 계면활성제를 선택하여 제조하는 경우에 보다 다양한 조건하에서 마이크로에멀전의 형성이 가능하고 형성된 마이크로에멀전의 안정성 또한 더욱 뛰어난 것으로 밝혀져 있다. 따라서, 본 발명의 조성물에서는 계면활성제 성분과 함께 보다 친수성인 계면활성제인 폴록사머 124를 친수성 공계면활성제로 사용하기 때문에, 단순히 용제로 사용되는 것일 뿐이고 실제로 계면활성작용은 없는 에탄올, 프로판글리콜, 트랜스큐롤, 글리코퓨롤, 디에틸이소소르비드 등을 공계면활성제로 사용하는 선행기술의 제제에 비해 마이크로에멀전의 형성이 더욱 용이하다. 따라서, 이러한 관점에서 볼 때 본 발명에 따르는 사이클로스포린-함유 약학적 조성물은 변화가 심한 환자의 위장관 조건에서 선행기술에 따르는 마이크로에멀전 초유체보다 훨씬 더 유리하고 안정한 마이크로에멀전을 형성할 수 있다.

본 발명의 조성물에서 각 구성성분은 중량을 기준으로 하여 바람직하게는 사이클로스포린:친수성 공계면활성제:오일성분:계면활성화제 = 1:0.5-5:1-5:1-10의 비로 존재하며, 더욱 바람직하게는 사이클로스포린:친수성 공계면활성제:오일성분:계면활성제 = 1:1-3:2-4:2-7의 비로 존재한다. 이외에도 이하의 실시예에서 예시되는 본 발명에 따르는 조성물도 바람직한 추가의 조성으로 언급될 수 있다.

본 발명의 사이클로스포린 함유 약학적 조성물은 필요에 따라 약학적으로 통상적으로 사용하는 첨가제를 추가로 함유할 수 있다. 이러한 첨가제에는 예를 들어 향산화제(예: 토코페롤, BHA 등), 점도조절제, 용출조절제, 방항제(예: 박하유 등), 방부제(예: 벤질알콜, 파라벤류 등), 색소 등이 포함될 수 있다.

본 발명에 따르는 조성물은 실제로 임상적으로 이용시에 약제학적으로 허용되는 첨가제를 사용하여 약제학적으로 통상적인 방법에 따라 연질캡셀제, 접합부를 젤라틴 밴딩으로 봉합한 경질캡셀제, 경구용 액제, 정안제와 같은 국소적용형 제제 등의 형태로 제형화시켜 이용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 연질캡셀제로 제형화시키는 경우에는 통상의 연질캡셀제의 제조방법에 따라, 예를 들어 우선 사이클로스포린을 온화하게 가온하면서 친수성 공계면활성제에 용해시키고, 여기에 오일성분 및 계면활성제를 첨가하여 균일하게 혼합시킨 후 필요에 따라 약제학적으로 허용되는 첨가제를 첨가하여 연질캡셀제 제조기를 이용해 통상의 방식으로 제조한다.

본 발명에 따르는 조성물은 특히 연질캡셀제로 제형화할 경우 시판되는 사이클로스포린 연질캡셀제와 비교하여 동등한 사이클로스포린의 혈중 농도를 나타내면서도, 내용물의 휘발이나 막투과를 통한 제제 자체의 경시변화가 없을 뿐 아니라 장기투여시의 가능한 용제의 독성문제나 제조원가 절감이란 면에서 현저한 진보성을 나타내는 것이다.

본 발명은 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명되나, 본 발명이 이들에 의해 어떤 식으로든 제한되는 것은 아니다.

[실시예 1]

(사이클로스포린 경구용 연질캡셀제)

성 분 ○ ○ ○ ○ 성분함량(mg/500mg 캡셀)

사이클로스포린 ○ ○ ○ 50.0

사이클릭메틸에틸렌카보네이트○○○ 20.0

옥수수오일○○○○ 100.0

크레모포아(Cremophor) RH40○○○ 230.0

사이클로스포린 50g을 사이클릭메틸에틸렌카보네이트 120g에 가하여 가온하에 교반하면서 용해시키고, 생성된 용액에 정량의 옥수수 오일과 크레모포어 RH 40을 가해 균일한 용액이 될 때 까지 교반하였다. 수득한 사이클로스포린 함유 조성물을 연질캡셀 제조기에 부어 통상의 방법에 따라 일련의 과정을 거쳐 성형하여 매 캡셀당 50mg의 사이클로스포린을 함유하는 연질캡셀제를 제조하였다.

경구용 경질캡셀제의 경우에는 상기의 방법으로 제조한 사이클로스포린 함유 조성물을 경질젤라틴 캡셀(Celcaps)에 충전한 후 칼리실(Quali Seal) 기술을 이용하여 밀봉한다.

[실시예 2]

(사이클로스포린 경구용 연질캡셀제)

친수성 공계면활성제로서 사이클릭메틸에틸렌카보네이트 또는 폴록사머 124를 각각 단독으로 또는 혼합하여 사용하여 상기의 실시예 1과 동일한 방법에 따라 하기 표1에 기재된 조성을 갖는 2-A 내지 2-C의 연질캡셀제를 제조하였다.

표 1

구구성성분	실시예	2-A (mg/캡슐)	2-B (mg/캡슐)	2-C (mg/캡슐)
사이클로스포르린		50.0	50.0	50.0
사이클릭메틸에틸렌카보네이트		140.0		100.0
MCT 오일		100.0	100.0	100.0
크레모포아(Cremophor) RH40		210.0		
폴록사머 124			80.0	40.0
라브라솔(Labrasol)			270.0	210.0
총 계		500.0	500.0	500.0

[실시예 3]

(사이클로스포르린 경구용 연질캡셀제)

식물성 오일성분으로 초정제된 오일을 사용하여 상기의 실시예 1과 동일한 방법에 따라 하기 표 2에 기재된 조성을 갖는 3-A 내지 3-B의 연질캡셀제를 제조하였다.

표 2

구구성성분	실시예	3-A (mg/캡셀)	3-B (mg/캡셀)
사이클로스포르린		50.0	50.0
사이클릭메틸에틸렌카보네이트		120.0	120.0
초정제된 옥수수오일		100.0	
크레모포아(Cremophor) RH40		230.0	210.0
정제된 유리지치 오일			100.0
폴록사머 124			40.0
총 계		500.0	500.0

[실시예 4]

(사이클로스포르린 경구용 연질캡셀제)

오일성분으로서 식물성 오일의 지방산 성분과 부가반응물과의 반응생성물로서 정제오일을 사용하여 상기의 실시예 1과 동일한 방법에 따라 하기 표 3에 기재된 조성을 갖는 4-A 내지 4-C의 연질캡셀제를 제조하였다.

표 3

구구성성분	실시예	4-A (mg/캡슐)	4-B (mg/캡슐)	4-C (mg/캡슐)
사이클로스포르린		50.0	50.0	50.0
사이클릭메틸에틸렌카보네이트		120.0	130.0	120.0
리노레인산 에틸		100.0		
크레모포아(Cremophor) RH40		230.0	210.0	230.0
글리세롤 트리올레인			110.0	
이소프로필 팔미테이트				100.0
총 계		500.0	540.0	540.0

[실시예 5]

(사이클로스포르린 경구용 연질캡셀제)

본 발명의 조성물에 약학적으로 허용되는 첨가제를 가하여 상기의 실시예 1과 실질적으로 동일한 방법에 따라 연질캡셀제를 제조하였다.

성 분 성분함량(mg/캡셀)

사이클로스포르린 50.0

사이클릭메틸에틸렌카보네이트 120.0

정제된 옥수수오일 100.0

솔루톨(Solutol) HS15 230.0

토코페롤 1.5

BHA 적량

총 량○○○○○ 501.5

[실시에 6]

(사이클로스포린 국소적용 제제)

성 분 ○ ○ 중량%

사이클로스포린○○○○ 10.0

플록사머 124○○○○ 15.0

정제된 옥수수오일○○○○ 20.0

솔루톨(Solutol) HS15○○○ 40.0

글리세린○○○○○ 20.0

에탄올○○○○○ 10.0

상기 실시예 1과 유사한 방법으로 사이클로스포린을 용해시키고 용기에 충전하여 적용시에 물로 희석하여 사용한다.

[발명의 효과]

본 발명에 따라 사이클릭메틸에틸렌카보네이트와 플록사머 124를 친수성 공계면활성제로 사용하여 제조한 사이클로스포린 함유 약학적 조성물의 제제상의 안정성 및 약물학적 효과 등을 선행기술의 제제와 비교검토하기 위하여 다음의 실험을 수행하였다.

[실험예 1]

열분석기를 이용한 본 발명에 따른 친수성 공계면활성제와 선행기술에 따른 용제의 젤라틴 피막과의 반응성 비교시험:

본 발명에 따라 사용되는 친수성 공계면활성제와 선행기술에서 사용되는 친수성 공계면활성제인 프로필렌글리콜의 젤라틴 피막과의 반응성을 열분석기를 이용하여 측정하여 보았다.

각 친수성 용제와 함께 미네랄 오일을 비교 용제로하여 연질젤라틴 캡셀에 각각의 용제를 충전하고, 이를 상대습도 75%, 40℃에서 보관하여 일정 기간마다 캡셀을 꺼서 젤라틴 피막을 취하고 표면에 잔류하는 용제는 에테르로 세척한 후에 약 20mg의 젤라틴 막을 정밀히 달아 분석하였으며, 프로필렌글리콜의 경우는 보관 하루 이후부터 캡셀이 녹아서 캡셀 전체에서 바깥쪽 부분만 취하여 에테르로 세척하여 분석하였다. 이때 가열은 질소가스하에서 25℃에서 300℃ 까지 분당 10℃로 가열하였다.

온도에 따른 DSC(Differential Scanning Calorimetry)와 DDSC(Differential Differential Scanning Calorimetry)의 변화곡선은 도1부터 도3 까지 표시하였다. 각 용제에 따른 열분석 결과를 미네랄 오일을 충전한 연질캡셀제의 젤라틴 피막의 DSC 와 비교하여 보면, 프로필렌글리콜의 경우에는 친수성 공계면활성제와 젤라틴 피막과의 막투과에 의한 분배와 동시에 반응이 일어난 것을 알 수 있는 새로운 피크가 형성되는 것과 25℃ 내지 100℃ 사이에서 DSC 의 곡선형태가 크게 변화하는 것을 알 수 있었다. 그러나 본 발명에 따르는 친수성 공계면활성제는 미네랄 오일을 충전한 젤라틴 캡셀의 피막과 실질적으로 동일한 형태의 열분석 결과를 보여주고 있다.

이러한 결과로 부터, 본 발명에 따라 사용된 친수성 공계면활성제는 선행기술에서 사용되는 친수성 공계면활성제와는 달리 젤라틴 피막과의 반응과 분배가 없어 조성물의 함량변화를 일으키지 않는 친수성 공계면활성제로서 연질캡셀제의 조성에 적합한 용제임을 알 수 있으며, 따라서 이러한 성분을 사용하여 제조되는 본 발명의 제제는 안정성과 신뢰성면에서 선행기술의 제제보다 우수하다는 것이 명백하다.

[실험예 2]

용제의 취발에 의한 경시적인 내용물의 조성비 변화와 그에 따른 제제의 안정성 비교:

본 발명에 따라 사이클릭메틸에틸렌카보네이트와 플록사머 124를 친수성 공계면활성제로 사용하여 제조한 사이클로스포린 함유 제제를 시험제제로 사용하고, 선행기술에 따라에탄올을 공계면활성제로 사용하여 제조한 제제(Sandimmun Neoral)를 대조제제로 하여 연질 젤라틴 캡셀화한 후 보관중에 친수성 성분의 취발에 따른 내용물의 함량변화와 그에 따른 제제의 안정성을 비교하여 보았다.

보관조건은 시험제제와 대조제제를 별다른 처리없이 각각 그대로 병 포장과 알루미늄호일포장하여, 각 포장에 따라 각각 세가지 조건 35℃, 상대습도 75%/35℃, 및 건조조건/실온에서 보관하여 제제중의 에탄올과 사이클릭메틸에틸렌카보네이트의 함량변화를 일정기간 동안 관찰하여 비교하였다.

이때 검체중의 사이클릭메틸에틸렌카보네이트의 농도는 HPLC로, 에탄올의 농도는 제제중의 내용물을 일정량 취하여 전처리한 후 GC로 분석하였으며 분석조건은 다음과 같다.

A) 사이클릭메틸에틸렌카보네이트

기기 : 워터스 HPLC 시스템(Waters HPLC system), 이동상 : 물/메탄올=9:1(v/v), 유속 : 1.0ml/분, 칼럼 : 조박스(Zobax) ODS 칼럼, 내부표준물질 : 레졸시놀, 주입량 : 20μl, 검출파장 : 280nm

B) 에탄올

전처리 : 일정량의 내용물을 취하여 클로로포름 30ml 를 가하고 15 분간 소니케이션후 클로로포름 20ml 를 가한 후 잘 혼합한 후 표시하였다.

분 석 : 칼럼 : 포라팩(Porapak) Q (100-120 메쉬, 길이:1m), 칼럼온도 : 135℃, 검출기: FID (온도:200℃), 주입온도 : 150℃, 운반가스 : N

가스(0.65kg/cm²) 공기(0.8kg/cm²), 주입용량 : 5 μ l, 내부표준물 : 디에틸에테르

측정된 실험결과는 다음 표 4 및 표 5에 나타내었다.

표 4. 시험제제와 대조제제의 친수성 공계면활성제의 함량변화(병 포장)

제 품	보관상태	친수성공계면활성제의 함량변화(mg/캡셀)				
		0	1개월	2개월	4개월	8개월
대조제제 (에탄올)	35℃, RH75%	62.18	48.2	35.0	18.1	1.35
	35℃, 건조		52.1	46.7	40.4	26.2
	실 온		59.2	57.0	54.8	48.41
시험제제 (사이클릭메틸에틸렌카보네이트)	35℃, RH75%	102.0	99.8	97.9	97.2	96.4
	35℃, 건조		101.2	100.5	99.4	97.2
	실 온		103.0	101.2	99.5	98.5

표 5. 시험제제와 대조제제의 친수성 공계면활성제의 함량변화(알루미늄호일포장)

제 품	보관상태	친수성공계면활성제의 함량변화(mg/캡셀)				
		0	1개월	2개월	4개월	8개월
대조제제 (에탄올)	35℃, RH75%	62.18	56.3	50.7	47.1	35.1
	35℃, 건조		60.5	58.7	55.1	40.1
	실 온		61.0	59.8	58.1	56.4
시험제제 (사이클릭메틸에틸렌카보네이트)	35℃, RH75%	102.0	101.5	100.5	98.7	99.3
	35℃, 건조		100.3	101.5	99.8	98.9
	실 온		101.8	101.4	101.5	101.3

상기 표 4 및 5에 기재된 결과로부터, 시험제제의 경우에는 시험기간인 8개월 동안까지 초기의 친수성 공계면활성제의 농도를 그대로 유지하고 있는 반면에 대조제제는 알루미늄호일 포장을 한 경우에도 에탄올의 함량이 급격히 떨어짐을 알 수 있었다. 이러한 실험결과로 볼 때 본 발명에 따라 에탄올과 같은 휘발성 용제의 사용을 배제하고 사이클릭메틸에틸렌카보네이트와 폴록사머 124를 친수성 공계면활성제로 사용한 사이클로스포린 함유 약학적 조성물은 공지의 기술에 따른 에탄올 함유 제제와 비교하여 볼 때 경시적인 제제의 안정성 면에서 훨씬 뛰어난 제제임이 명백하다.

[실험예 3]

분자구조식내에 -OH를 포함하여 흡습성과 친수성이 강한 프로필렌글리콜과 같은 용제의 경우에는 연질캡셀의 성형과 건조과정 중에 일어나는 내용물과 젤라틴 캡셀중의 수분의 이동을 따라 젤라틴 막내에 용제가 분배하게 되어 경시적으로 막을 투과하게 된다. 이로 인해 캡셀제의 제조 초기에 내용물의 조성비가 크게 변하게 되어 제제의 안정성을 보장할 수 없으며 이로 인해 신뢰성있는 치료효과를 얻을 수 없게 된다. 이와 같이 어떠한 성분을 사이클로스포린 제제중의 친수성 공계면활성제로 사용하는가에 따라 연질캡셀제의 안정성이 달라지게 되므로, 이하에서는 본 발명에 따라 공계면활성제로서 사이클릭메틸에틸렌카보네이트와 폴록사머 124를 사용하여 제조한 연질캡셀제에서 사이클릭메틸에틸렌카보네이트의 젤라틴 피막에 대한 막투과성을 선행기술에서 사용되는 용제인 프로필렌글리콜, 트랜스큐롤, 글리코퓨롤 및 디메틸이소소르비드를 각각 공계면활성제로 사용하여 제조한 연질캡셀제에서 각 용제의 막투과성과 비교하여 평가하였다. 각 연질캡셀제중의 각 용제의 함량은 가스 크로마토그래피와 HPLC에 의해 분석하였으며 시험에 사용된 조성물의 조성비는 동일한 조건에서 실시하기 위하여 각각 용제와 미네랄오일을 3:7의 비율로 섞어 충전하였다. 일정기간마다 일정량의 시료를 취하여 분석하였으며 그 실험결과와 분석조건은 하기 표 6에 나타내었다.

A) 디메틸이소소르비드

칼럼 : 울트라(Ultra) 2; 칼럼온도 : 230℃; 검출기 : FID; 검출기 온도 : 270℃; 주입온도 : 275℃; 운반 가스 : He; 주입용량 : 5 μ l; 내부표준물 : 옥탈알콜

B) 프로필렌글리콜

칼럼 : 10% PEG 20M; 칼럼온도 : 160℃; 검출기 : FID; 주입온도 : 200℃; 운반가스 : N₂; 주입용량 : 1 μ l; 내부표준물 : 펜타데카노산 메틸에스테르

C) 트랜스큐롤

칼럼 : 울트라(Ultra) 2; 칼럼온도 : 230℃; 검출기 : FID; 검출기 온도 : 270℃; 주입온도 : 270℃; 운반가스 : He; 주입용량 : 5 μ l; 내부표준물 : 펜타데카노산 메틸에스테르

D) 글리코퓨롤

칼럼 : 울트라(Ultra) 2; 칼럼온도 : 230℃; 검출기 : FID; 검출기 온도 : 270℃; 주입온도 : 270℃; 운반가스 : He; 주입용량 : 5 μ l; 내부표준물 : 펜타데카노산 메틸에스테르

표 6. 연질캡셀제내의 친수성 공계면활성제의 경시적 함량변화

제 제	용 제	친수성 공계면활성제의 함량변화(중량%, 일)						
		0	5	15	30	60	90	120
시험제제	사이클릭메틸에틸렌카보네이트	30.1	29.8	28.6	28.4	28.7	27.4	28.0
대조제제	디메틸이소소르비드	30.0	28.2	29.1	28.7	28.0	26.6	25.8
	프로필렌글리콜	29.9	21.9	22.8	21.0	22.4	21.5	19.5
	트랜스큐톨	30.1	22.1	23.1	21.9	22.1	21.7	20.3
	글리코퓨롤	30.0	24.4	21.0	23.5	21.0	20.7	20.4

상기 표 6에 기재된 결과에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따라 친수성 공계면활성제로 사용된 사이클릭메틸에틸렌카보네이트와 폴록사머 124는 선행기술에서 사용된 친수성 공계면활성제와 비교하여 볼 때 디메틸이소소르비드와는 최소한 동등 이상의 안정성을 제공하고 프로필렌글리콜, 트랜스큐톨, 글리코퓨롤에 비해서는 월등히 안정하여 초기의 함량을 그대로 유지함을 알 수 있었다.

이러한 결과는 본 발명에서 사용된 사이클릭메틸에틸렌카보네이트와 폴록사머 124가 조성물의 함량 변화를 일으키지 않아 연질캡셀제의 조성에 적합한 용제로 제제의 안정성과 신뢰성면에서 선행기술의 제제보다 우수하다는 것이 명백하다.

[실험예 4]

본 발명에 따른 조성물(시험제제)과 선행기술에 따라 제조, 시판되는 조성물(대조제제)의 개에서의 생물학적 이용을 비교시험

시험제제:

성 분○○○ 성분함량(mg/캡셀)

사이클로스포린○○○ 100.0

초정제된 옥수수오일○○ 90.0

사이클릭메틸에틸렌카보네이트○○ 230.0

폴록사머 124○○○ 50.0

MCT 오일○○○ 120.0

크레모포아(Cremophor) RH40○○ 410.0

토코페롤 ○○○ 3.0

총 계○○○○ 1003.0

대조제제 : 산디문 네오랄(Sandimmun Neoral) 100mg

A) 시험방법

시험동물로는 6마리의 개(수컷, 체중 11.0-15.0kg)를 사용하며, 3마리를 한그룹으로 하여 2주간의 휴약기간을 두고 교차시험법을 수행하였다. 시험조성물의 투약 18시간 전부터는 물 이외에는 어떤 음식물도 섭취하지 않도록 하였으며 개 1마리당 사이클로스포린으로서 100mg에 해당하는 제제로 300mg 씩을 투여한 후 물 50ml씩을 공급하였다. 약제투여 4시간 후부터 음식물을 공급하였다.

약제의 투여 전에 공시험용 혈액을 취하였고, 약제를 투여한지 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 시간후에 복대정맥에서 혈액 2ml씩 채혈하였다. 채혈한 혈액은 -18℃에서 냉동보관하였으며 분석은 문헌(Pharmaceutical Research, Vol. 8, No. 4, 1191, P518)에 기재된 방법에 따라 시료를 유기용매로 전처리한 후 HPLC(용매: CH₃CN/pH 2.5 완충액/메탄올=50/45/5, 칼럼 : 리크로스브(Lichrosob) RP-8(5μm), 파장 : 215nm, 온도 : 70℃, 유속 : 2.0ml/분)로 분석하였다.

B) 결과

6 마리의 개에 대하여 상기의 방법으로 두가지 조성물을 투여한 결과 각각의 AUC 및 혈중농도는 다음 표 7에 기재된 바와 같다.

표 7. 본 발명에 따른 조성물과 시판조성물의 경구투여후의 AUC

	대조제제	시험제제
A	2489	2690
B	2684	2456
C	2563	2538
D	2304	2381
E	2373	2568
F	2597	2630
G	2488	2501
평 균	2499.7	2537.7

상기 표 7에 도시된 결과에서 보는 바와 같이, 본 발명의 조성물과 시판되고 있는 사이클로스포린 함유 대조제제간의 개를 상대로 한 생체내 이용율을 비교한 결과, 매우 동등한 결과를 보여 주고 있다. 따라서, 본 발명에 따르는 제제는 약물의 흡수를 통한 치료면에서 공지의 시판제제와 동등한 신뢰성을 확보할 뿐 아니라 기존 제제의 제제상의 단점을 극복한 제제임이 확실하다.

[실형예 5]

사이클로스포린 함유 시판제제(대조제제)에 대한 본 발명에 따르는 제제(시험제제)의 인체에 대한 사이클로스포린의 생물학적 동등성 평가:

공지의 기술에 따라 제조되어 시판되는 사이클로스포린 제제를 기준으로 하여 본 발명에 따라 제조한 사이클로스포린 함유 약학적 조성물을 인체에 투여한 후 사이클로스포린의 생물학적 동등성을 평가하여 보았다.

본 시험은 최근에 일반 의약품의 투약 경험이 없는 자로 20 내지 28세의 건강한 성인 남자 12명을 대상으로 하였다. 먼저 지원자를 임의로 6명씩 2 군으로 나눈 후 라틴 방격법에 따라 교차실험을 실시하였고 휴약기간은 15일로 하였다. 피험자는 실험 12시간 전부터 식사와 음료외에 기타 음식물과 기호품을 금하여 공복에 시험을 실시하였으며 투여 4시간 후에 표준 점심식사를 제공하였다.

투여량은 두 제제 모두 300mg 으로 하였고 시험제제로는 실시예 7에 따라 제조한 연질캡셀제를 사용하고, 대조제제로는 시판제제인 산디문 네오랄(Sandimmun Neoral)을 사용하였다. 투여 전에 공시험용 혈액샘플을 취하고 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 시간 마다 일정량의 혈액을 취하여 분석할 때 까지 냉동보관하였다. 시료의 분석은 RIA 로 행하였으며 시간에 대한 약물의 혈중농도 곡선하 면적은 사다리꼴법에 따라 계산하였다. 생물학적 동등성 평가기준항목에 따라 도시한 결과는 다음 표와 같으며 각 제제의 약물의 혈중농도 곡선은 도4에 도시하였다.

표 8

	대조제제	시험제제
AUC _(0-24hr)	7150	6949
C _{max}	1236	1201
T _{max}	2.0 hr	2.0 hr

상기 표 8 및 도4에 도시된 결과에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따라 사이클릭메틸에틸렌카보네이트와 폴록사머 124를 친수성 공계면활성제로 사용하여 제조된 사이클로스포린 함유 약학적 조성물은 선행기술에 따르는 시판제제와 비교할 때 실질적으로 동등한 약물의 흡수패턴을 보이고 있다.

상기한 바와 같은 결과로부터, 본 발명에 따르는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물은 선행기술의 제제와 최소한 동등한 수준의 신뢰성 있는 약물학적 효과를 나타낼과 동시에 선행기술의 제제들이 가지고 있는 전술한 바와 같은 여러가지 단점을 해결할 수 있는 우수한 제제임이 명백하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(1) 사이클로스포린; (2) 사이클릭메틸에틸렌카보네이트 또는 폴록사머(Poloxamer) 124 또는 이들의 혼합물로 이루어진 친수성 공계면활성제; (3) 오일 성분으로서 식물성 오일 및 식물성 오일의 지방산 성분의 부가반응 생성물로 구성된 그룹중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 오일의 혼합물, 및 (4) 계면활성제를 포함함을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 사이클로스포린이 사이클로스포린 A 임을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 오일성분이 옥수수 오일, 유리, 치오일, 참깨 오일 및 앵초 오일중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 식물성 오일임을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 오일성분이 식물성 오일의 지방산 성분의 부가반응 생성물로서 저급, 중급 또는 고급 지방산의 모노-글리세라이드, 다-글리세라이드 또는 트리-글리세라이드 형태의 오일로 구성된 그룹중에서 선택된 1종의 오일 또는 2종 이상의 오일의 혼합물임을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 5.

제4항에 있어서, 오일성분이 중급지방산의 트리글리세라이드, 글리세릴 모노올레이트 및 에틸리놀레이트로 구성된 그룹중에서 선택된 1종의 오일 또는 2종 이상의 오일의 혼합물임을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 6.

제1항에 있어서, 오일성분이 추가로 올레인산 및 리놀레인산중에서 선택된 고급 불포화 지방산을 포함함을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 7.

제1항에 있어서, 계면활성제로 HLB 값이 10 이상인 계면활성제를 사용함을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 8.

제1항에 있어서, 계면활성제로 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체류, 폴리옥시에틸렌글리콜화 천연 또는 수소화 식물성 오일류, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류, 및 천연 식물성 오일 트리글리세라이드와 폴리알킬렌폴리올의 에스테르기 전달반응 생성물류로 구성된 그룹중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 계면활성제를 사용함을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 9.

제8항에 있어서, 계면활성제로 폴리에틸렌글리콜화 천연 또는 수소화 식물성 오일류 또는 천연 식물성 오일 트리글리세라이드와 폴리알킬렌폴리올의 에스테르기 전달반응 생성물류 또는 이들의 혼합물로 구성된 계면활성제를 사용함을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 사이클로스포린:천수성 공계면활성제:계면활성제:오일성분의 구성비가 중량기준으로 1:0.5-5:1-5:1-10의 비임을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 11.

제10항에 있어서, 사이클로스포린:천수성 공계면활성제:계면활성제:오일성분의 구성비가 중량기준으로 1:1-3:2-4:2-7의 비임을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 추가로 항산화제, 방부제 및 안정화제중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 약제학적으로 허용되는 첨가제를 함유함을 특징으로 하는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물.

청구항 13.

제1항 내지 12항중의 어느 하나에 따르는 사이클로스포린 함유 약학적 조성물을 함유하는 약제학적 제제.

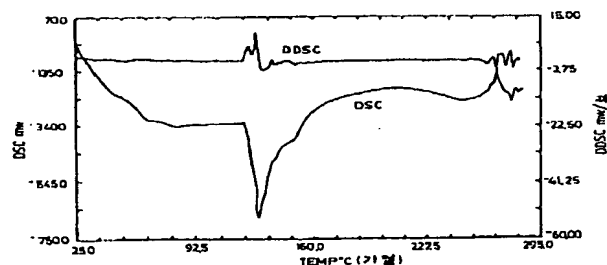
청구항 14.

제13항에 있어서, 제제가 연질캡셀제, 접합부를 젤라틴 밴딩으로 봉합한 경질캡셀제, 경구용 액제 또는 점안제임을 특징으로 하는 약제학적 제제.

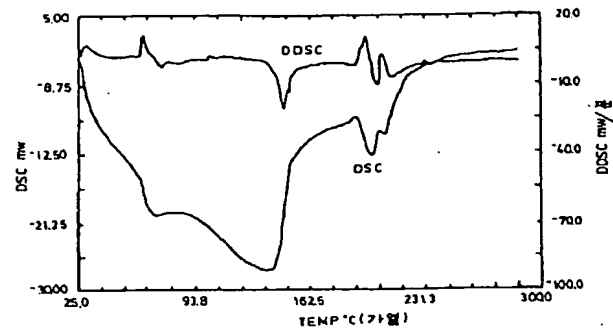
※ 참고사항 : 최초 출원내용에 의하여 공개하는 것임.

도면

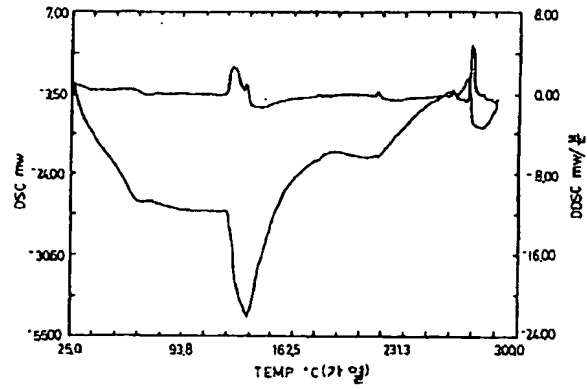
도면 1



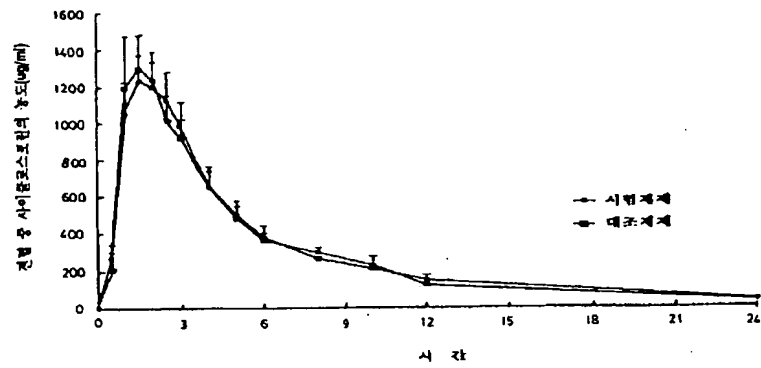
도면 2



도면 3



도면 4



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.